

Előkísérletek

1. Kísérletekre került sor sertéseken adatok gyűjtése céljából, annak felderítése érdekében, hogy vajon vannak-e jelentős morfológiai különbségek azonos fajú, de különböző fajtájú (genotípusú) egyedek között, amelyek azok élettéljesítményét befolyásolhatják. Ezeket az előkísérleteket a pacemaker beültetések előtt mindenképpen szükségesnek láttuk.

20-20 db hús típusú sertésből és mangalicából származó a herceghalmi vágóhídon gyűjtött mintát hasonlítottunk össze mérhető anatómiai struktúrák alapján.

A következő mérhető anatómiai képleteket vizsgáltuk:

Állat testtömege: LW (kg)

Abszolút szívtömeg: HW_a (g)

Relatív szívtömeg: HW_r (g)

Bal kamra tömeg: LVW (g)

Hosszméret (a koszorúsbarázda és a szívcsúcs között): L (mm)

Körméret (koszorúsbarázda hossza): C (mm)

Jobb kamra izomzatának vastagsága (koszorús barázda alatt 1-2 cm-el): RV_{wth} (mm)

Bal kamra izomzatának vastagsága: LV_{wth} (mm)

Sövény izomzatának vastagsága: Sept_{wth} (mm)

A papillaris izmokhoz tapadó ínhúrok számát a jobb, illetve a bal kamrában

Dorsalis és ventralis sima septum junkciós vonalának hossza a bal kamrában (mm)

Sima és trabeculált septum junkciós vonalának hossza a bal kamrában (mm)

Conus septum fúziós vonalának hossza a jobb kamrában (mm)

Trabecula septomarginalis hossza, szélessége a jobb és a bal kamrában: trsehs, trseszs, trsehd, trseszd (mm)

Eredmények:

Eltérő genotípusú sertések szív-morfológiájának összehasonlítása során az alábbi értékeket mértük.

A hús típusú sertés és a mangalica egyedek szíve között jelentős eltérések mérhetők. A mangalicák szívéen mért adatok meghatározóan kisebbek voltak. Az abszolút szívtömegeknél a mangalicák szíve átlagosan 72-75 %-a a hús típusú sertésekének. A relatív szívtömegek átlagértéke 0.30-0.28 % és 0.22-0.21 % körül alakultak. A mangalica bal kamrai izomtömege a szívtömeggel arányosan kisebb, szív hossz- és körmérete is arányosan kisebb értékeket mutatott. Utóbbi paraméterek a testtömeg növekedésével erősen közelítenek egymáshoz. Mindkét genotípusnál és testtömegben a szív hossz / szív körméret index teljesen azonos, 0.6 volt. A jobb kamrai átlag falvastagság mangalicákban, míg a bal kamrai és septalis falvastagság hús típusú sertésekben volt nagyobb. 130 kilogrammos testtömegnél a jobb kamrai falvastagság megegyezik, a bal kamrai közel azonos, míg a kamrák közötti fal vastagságában egyre nagyobb eltérés tapasztalható a hústípus javára.

A vizsgálatban szereplő hús- és mangalica sertések jobb és bal kamráján mért papillaris izmokhoz térő ínhúrok átlagértékei közel azonosnak mondhatóak a mérések alapján.

A bal kamrai dorsalis-ventralis sima funkciós vonala minden esetben 11 mm-t mutatott hús- és 13 millimétert a mangalicánál. Az bal kamra felől a sima és trabeculált septum junkciós vonalának és a jobb kamra felől a conus septum fúziós vonalának mérésekor is kisebb értékeket tapasztaltunk mangalicáknál. A trabecula septomarginalis mérésekor mindkét kamra esetében jóval rövidebb és keskenyebb képletek voltak azonosíthatók a mangalicák esetében.

Kutatásra gyakorolt hatás:

A kísérletek alapján elhatároztuk, hogy a sertés kísérleteket hússertéseken és nem mangalicákon végezzük, bár a kamrák viszonylagos simasága (az emberi szívhez képest) még így is problémákat okozhat a passzív fixációjú elektródák biztonságos rögzülésénél.

2. Az 2003-ban publikálásra, illetve az éves európai állatorvosi belgyógyászati Kongresszuson Uppsalában bemutatásra került a kutyák szívbetegségeinek hazai előfordulását felmérő tanulmányunk. Ennek részeredményeként a pacemaker beültetés várható gyakoriságát jelző magas és III. fokú AV-blokk, továbbá sinus csomó betegség hazai előfordulási gyakoriságát is megvizsgáltuk. Az eredményeink alapján az a következtetés vonható le, hogy az egyetemi klinikán a klinikai célú pacemaker beültetés várhatóan évi 5 eset körül alakul. Ehhez a számhoz jöhetnek még az esetleges kísérleti céllal beültetendő pacemakerok. E kis esetszám miatt feltehetően a jövőben is szükséges lesz humán kardiológusok részvételére a beültetés kockázatainak kivédésére. Jelenleg egyetlen helyen (egy budapesti magán állatorvosi klinikán) történnek kutyákon klinikai pacemaker beültetések, ahol szintén egy humán kardiológus szakember végzi a beültetést. A beültetéshez szükséges fluoroszkóp beszerzése és gazdaságos üzemelése a fenti kis esetszám miatt nem tűnik praktikusnak. A pacemaker beültetés hazai meghonosítására ezért egy újszerű eljárást próbáltunk ki. Ennek lényege, hogy ionizáló sugárzás és fluoroszkópia nélkül, csupán kétdimenziós ultrahang vezérléssel történt a pacemaker elektródák behelyezése. Sajnos új beültetési technika előkísérlettei sikertelennek bizonyultak mind élő sertésben, mind kutya cadaverben. Bár a pacemaker elektróda az ultrahang felvélen a jobb pitvarba érése után jól ábrázolódik, az elektródát nem sikerült intrathoracalisán (a nagy erekben) a szíven kívül megjeleníteni. Így a beültetési folyamat nagy része vakon zajlik, amely éles helyzetben (fluoroszkóp nélkül), akár meg is hiúsíthatja a beavatkozást.

Kísérletek

Az eredeti munkatervben szereplő 3 állatcsoport (sertés, kutya, ló) közül (a korábbi részjelentésekben már indokolt) anyagi, technikai és gyakorlati (indikáció csekély volta) okok miatt végül csak sertésben végeztünk kísérleti pacemaker beültetést. A beültetések a Kaposvári Egyetemen történtek, ahol 2004-ben megteremtettük a személyi és technikai feltételeit a klinikai kutya pacemaker beültetésnek is. Sajnos eddig nem jelentkezett olyan beteg, ahol a beavatkozást el is végezhetjük volna. Az alábbiakban, az elvégzett kísérleteinket az előkészületben lévő közleményeknek megfelelően csoportosítva ismertetem vázlatosan.

1.) A pacemaker elektródák hatása a myocardiumra

22 Nagy Fehér típusú, 3-4 hónapos, 23-35 kg-os hússertésbe összesen 28 pacemaker elektródát ültettünk be. Röntgen képerősítő alatt az endocardiális elektródákat a vena jugularison keresztül juttattuk a jobb kamrába. Az elektródák anatómiailag megfelelő helyen való rögzítése után megmértük az elektródák elektromos paramétereit és a megfelelő értékek esetén az elektródákat összekapcsoltuk a pacemakerrel, amelyet előzőleg a nyak alsó részén izomtasakba helyeztünk. Hét állatba 2-2 elektródát is ültettünk, ezek egyikét ingereltük csak a kísérlet során.

A kísérleti állatokat 3 hónapon keresztül tartottuk, majd a pacemaker elektródák elektromos paramétereinek mérése után (jelnagyság, ellenállás, ingerlési küszöb) extermináltuk. A szívek gyors eltávolítását követően az elektródákkal érintkező területekről és kontrollként az elektródáktól távoli szívterületekről szövettani vizsgálatok céljára mintákat vettünk, melyeket a megfelelő fixálás után feldolgoztunk.

Sajnos a pacemaker beültetések során számos alkalommal komplikációk léptek fel (pacemaker elveszett, befertőződött, a beállított szívfrekvencia túl alacsonynak bizonyult, az állat idő előtt elpusztult). Ezért az eredetileg tervezett 18 állat/négyféle pacemaker elektróda helyett összesen 22 állatba ültettünk kétféle pacemaker elektródát, amely egyúttal a kísérletek részbeni megismétlését és elhúzódsát is eredményezte. A beültetett elektródák megoszlása a végül a következő volt:

Alacsony feszültséggel (2,4V) ingerelt aktív fixációjú endomyocardialis:	4 db
Magas feszültséggel (7,2V) ingerelt aktív fixációjú endomyocardialis:	2 db.
Nem ingerelt aktív fixációjú endomyocardialis:	4 db.
Alacsony feszültséggel (2,4V) ingerelt passzív fixációjú endocardialis:	7 db
Magas feszültséggel (7,2V) ingerelt passzív fixációjú endocardialis:	8db
Nem ingerelt passzív fixációjú endocardialis:	3 db.

A beültetések eltérő mennyisége az elhullások és egyéb komplikációk miatt vált szükségessé. Bár a beültetések két éven át több turnusban történtek, és a kieső állatokat igyekeztünk azonos fajta elektróda ismételt beültetésével pótolni, még így sem sikerült a kísérlet végére azonos csoportnagyságokat létrehozni.

A kísérlet végén 10 állatba beültetett 13 elektróda elektromos adatait tudtuk feldolgozni ezek megoszlása a következő volt:

4 db ingerelt aktív fixációjú endocardiális elektróda (2-2 alacsony, illetve magas feszültséggel ingerelt)

4 db nem ingerelt aktív fixációjú endocardiális elektróda

4 db ingerelt passzív fixációjú endocardiális elektróda (3 magas-1 alacsony feszültségű)

1 db nem ingerelt aktív fixációjú endocardiális elektróda

Eredmények:

Nem találtunk szignifikáns különbséget sem a kétféle fixációjú ingerelt elektróda jel nagysága, sem küszöb ingerlési potenciálja között (az elektródák ellenállása jellegükönél fogva különbözött, hiszen a passzív típus magas ellenállású fajta volt). Szintén nem volt szignifikáns különbség az aktív fixációjú endocardiális ingerelt és ingerlés nélküli elektródák ellenállásában, küszöb ingerlési potenciáljában, illetve jel nagyságában.

Az adatokat az alábbi táblázat szemlélteti részletesen:

Azonosító szám	elektroda	Ingerlő feszültség (V)	Impedancia (Ω)	Jelnagyság (mV)	Küszöbérték (mV)
1	Aktív	nincs	314	6,3	1
2	Aktív	nincs	207	5,6	2,2
3	Aktív	nincs	270	5,4	1,5
843	Aktív	nincs	408	7,5	1,7
5	Aktív	2,4	364	8,1	1,2
6	Aktív	2,4	339	8,1	1,7
841	Aktív	7,2	385	6,7	1,5
1	Aktív	7,2	276	12,9	1,7
átlag aktív			320±67	7,6±2,4	1,6±0,4
átlag ingerelt aktív			341±47	9±2,7	1,5±0,2
Átlag nem ingerelt aktív			300±84	6,2±0,9	1,6±0,5
T próba (p) ingerelt-nem ingerelt aktív			0,44	0,13	0,79
82	Passzív	nincs	408	7,5	1,7
2	Passzív	7,2	1440	7,8	1,9
82	Passzív	7,2	1390	10,5	2,2
8	Passzív	7,2	550	8,7	1,1
83	Passzív	2,4	1640	6	1,5
átlag passzív			1086±564	8,1±1,7	1,68±0,4
átlag ingerelt passzív			1255±482	8,3±1,9	1,7±0,5
T próba (p) ingerelt aktív-passzív				0,69	0,6

Szöveti reakciókat 20 sertésből származó szívizom mintákon vizsgáltuk. A szöveti reakciókat az elektroda vég körül, a környező szívizomban és a jobb kamra egy a katétertől távoli részéről vett mintában elemeztük. Az elváltozásoknak megfelelően az alábbiak szövettani reakciókat lehetett megfigyelni:

1. Limpho-histiocytás beszűrődés
2. Idült demarkációs sarjszövet kollagén rostos kötőszövettel
3. Limpho-histiocytás gócos szívizomgyulladás
4. Zsíros infiltráció
5. Vacuolás elfajulás
6. Szívizomsejt elhalás
7. Septicus szívizomgyulladás

Az elektroda végek közvetlen környezetére az első két szövettani kategória volt csak jellemző, míg a szívizom közeli vagy elektródától távoli helyein az összes felsorolt szövettani elváltozást meg lehetett figyelni. Gennyes szívizomgyulladás természetesen csak komplikáció esetén, fertőzés miatt fordult elő. A vizsgált elváltozások előfordulásában nem tudtunk sem a pacemaker elektroda típusára, sem az ingerlő feszültség meghatározó voltára következtetni. Érdekes módon a nem ingerelt elektródák végénél és környezetükben sokszor az

ingereltekével azonos reakciók jelentek meg. Ez alapján azt a következtetést vontuk le, hogy a pacemaker elektródák körül kialakuló reakció, tulajdonképpen egy idegen test által okozott reakció amelyben, az elektródavégek a kísérletben vizsgált elektromos tulajdonságainak nincs meghatározó szerepe. Mostani vizsgálatainkban nem tudunk a bekövetkező szövettani reakció mértéke és az elektróda elektromos paramétereinek megváltozása között sem egyértelmű összefüggést találni.

2.) A pacemaker beültetés technikája és komplikációi hússértésben

A kísérletek során megtapasztalt nehézségek arra ösztönöztek bennünket, hogy tapasztalatainkat megosszuk más kutatókkal. Ezért a túlélő kísérleti hússértésbe történő pacemaker beültetés technikáját és a komplikációk megelőzésének lehetőségeit önálló angol nyelvű közleményben kívánjuk közreadni. (Ilyen jellegű közleményről nincs tudomásunk a nemzetközi szakirodalomban.) A 22 sertésbe történő beültetés során az alábbi súlyos komplikációk jelentkeztek:

- elhullás cardiovascularis elégtelenség miatt (pacemaker szindróma kiváltotta szívelégtelenség vagy a pacemaker indukálta kamrai ritmuszavar miatt) 7 állat
- pacemaker elvesztése a pacemaker generátor körüli septicus gyulladás miatt 1 állat
- elektróda kimozdulása septicus gyulladás miatt 1 állat
- septicus fertőzés miatti elhullás 2 állat
- egyéb okokból (állat növekedése) miatti elektróda kimozdulás 2 állat

A sertésekbe történő pacemaker beültetések komplikációinak kivédésére az alábbi javaslatokat tesszük:

1. A xylazin-ketamin-atropin premedikációt követő, isoflurános indukció, majd az ezt követő izoflurán, oxigén, NO gázzal történő altatási protokoll megfelelő biztonságot nyújt a sertések pacemaker beültetésére.
2. Törekedni kell a műtét során az aszepszis szabályainak messzemenő betartására.
3. A beültetést követően 3-5 nap profilaktikus antibiotikum adása mindenképpen javasolt, de nem helyettesíti a műtéti aszepszist.
4. VVI vezérlési mód nem megfelelő a minimum 3 hónapos túlélésű kísérletekhez, más fizioiogiáshoz közelebbi (kétüregű, esetleg fizikai aktivitást is figyelő) pacemakert és ingerlési módot célszerű alkalmazni.
5. Amennyiben nem különféle elektródák összehasonlítása a cél, úgy lehetőség szerint aktív fixációjú elektródát érdemes használni.

Értékelés:

A tapasztalataink közreadása remélhetőleg jobban tervezhetővé, költséghatékonyabban kivitelezhetővé teszi a túlélő pacemaker beültetéses kísérleteket ebben az állatfajban. A komplikációk megelőzése a felhasznált kísérleti állatok számának csökkentését is eredményezheti.

3 A hússertések elektrokardiográfiás vizsgálata

Nagy Fehér típusú, 3-4 hónapos, 23-35 kg-os hússertések elektrokardiográfiás vizsgálatát végeztük el, hat standard végtagi elvezetést használva (I,II,III, aVR,aVL, aVF). Tanulmányoztuk a szívben zajló depolarizációs és repolarizációs folyamatok frontális síkú felszíni EKG-val történő megjelenítését. Külön tanulmányoztuk a testhelyzet (háton, jobb oldalon fektetett) hatását a depolarizációs és repolarizációs hullámok minőségére, továbbá a pacemaker ingerlés cardialis memóriát okozó hatását.

Eredmények: 23 háton fekvő, 7 jobb oldalt fektetett és négy mindkét módon fektetett sertésről készítettünk EKG felvételeket xylazin-ketamin-atropin im. beadását 15-20 perccel követően az isoflurános indukció idején (intubálást közvetlenül megelőző időszakban).

A 23 háton fekvő sertés Einthoven II. elvezetésben mérhető EKG paramétereit az alábbi táblázat tartalmazza.

	P (sec)	P (mV)	PQ (sec)	QRS (sec)	QRS (mV)	ST (mV)	T (mV)	QT (sec)	Szívverés szám
átlag	0,05	0,17	0,09	0,05	0,5	0,02	0,4	0,29	116,5
min	0,04	0,1	0,08	0,04	0,1	0	0,15	0,23	80
max	0,06	0,25	0,11	0,06	0,9	0,1	0,6	0,35	165

A fektetés kissé megváltoztatta az egyes hullámok méretét és a QRS komplexum összetevőinek arányát. Mindkét fektetésben pozitív p hullám dominált a II-es elvezetésben, a QRS komplexum variációi közül pedig a három összetevőjű (QRS). Amíg azonban hanyatt fekvő helyzetben pozitív R hullám 78%-ban fordult elő, jobb oldalsó fekvésben az mindig megfigyelhető volt. Mindkét fekvésben valamennyi állatnál megfigyelhető volt Q hullám az I-es és az aVL elvezetésekben. De míg hanyatt fekvő helyzetben mindig s hullám zárta a QRS komplexumot aVF-ben, addig ugyanezen elvezetésben hétből öt állatnál sr' hullámok zárták a qrs-t ha a jobb oldalukon feküdtek. A repolarizációs hullámok nagyságát a fektetés módja alig befolyásolta, minden állat összes fektetésében pozitív T hullám volt észlelhető II, III-as és aVF elvezetésekben.

Cardialis memória kialakulása (T hullám nagyságának, polaritásának megváltozása a pacelést követő sinus ütésekben) ebben az állatfajban is jól megfigyelhető volt.

Értékelés: A kapott eredmények alapadatnak számítanak a sertések kísérleti céllal történő elektrokardiográfiás vizsgálatához. A sertések cardialis memória tanulmányozására alkalmas kísérleti állatok.

4.) Állatorvosi elektrokardiográfia kézikönyv két fejezete

Az elvégzett EKG mérések és pacemaker beültetések tapasztalatait a kutatás témavezetője az általa szerkesztett Állatorvosi elektrokardiográfia című könyv „A sertések EKG-vizsgálata” és „A pacemakerek alkalmazása az állatorvoslásban” című fejezetében is felhasználta. A könyvbe az OTKA kutatásra történő hivatkozás is bekerült. A könyv várható megjelenése 2006 első félév.

5) A xylazin-ketamin praemedikáció hatása a sertések keringési paramétereire.

Bár az eredeti kísérleti munkatervben nem szerepelt, azonban a nagyszámú, azonos protokoll szerint altatott, azonos életkorú, testtömegű és fajtájú sertés tálcán kínálta a lehetőséget, hogy a gyógyszeres praemedikáció keringésre gyakorolt hatását tanulmányozzuk. A kísérletek során a bódítószerek beadását követő 10-20 percen belül meghatároztuk a

sértések echokardiográfiás bal kamra méreteit és az azokból levezethető változókat (EF, FS, SV), a bal kamra intrakardiális nyomását és a coronaria nyomást és a frakcionális coronária áramlási tartalékot. A fenti paraméterek közül néhány egy másik kísérlet azonos módon altatott, hasonló méretű sertéseiből származik, mivel a pacemaker beültetéssel párhuzamosan nem végeztünk coronaria katéterezést. (A készülő közleményben az OTKA-támogatás és a másik kísérlet támogatója is fel lesz tüntetve).

29 db Nagy Fehér típusú 3-4 hónapos, 23-35 kg-os hússertés echokardiográfiás paraméterei: kamrai sövény vastagság (IVS), LVPW (bal kamra szabad falának vastagsága), LVID (bal kamra átmérő), d,s= végdiasztolés és szisztolés idején.

	IVSd (cm)	LVIDd (cm)	LVPWd (cm)	IVSs (cm)	LVIDs (cm)	LVPWs (cm)
átlag	0,65±0,11	4,03±0,27	0,66±0,12	0,88±0,12	3,27±0,23	0,89±0,11
max	0,88	4,88	0,86	1,09	3,74	1,1
min	0,42	3,64	0,41	0,62	2,81	0,74

A fenti paraméterekből számított rövidülési hányados (FS) és a Teich formulával számolt végdiasztolés (EDV) és szisztolés (ESV) kamrai térfogatot, továbbá az ejekciós frakciót (EF) és a verőtérfogatot (SV) az alábbi táblázat tartalmazza.

	EDV (ml)	ESV (ml)	SV (ml)	EF	FS
átlag	71,99±12,1	43,5±7,5	29,13±8,6	0,39±0,08	0,19±0,04
max	111,6	59,48	52,12	0,52	0,26
min	55,74	29,7	13,24	0,21	0,09

26 db Nagy Fehér típusú, 3-4 hónapos, 23-35 kg-os xylazin-ketamin-atropin premedikáció után isofluránnal és NO-al altatott hússertés, bal kamra és coronaria katéterezését követően az aortában és a bal kamrában mért vérnyomását és coronaria áramlásának százalékos tartalékát az alábbi táblázat mutatja be.

Aorta (syst/diast)	Bal kamrai nyomás (syst/diast)	Coronaria áramlás százalékos tartaléka (fractional coronaria flow reserve)
80±11,9/55±11,9 Hgmm	81±12/1,6±1,6 Hgmm	0,97±0,02

Értékelés

A kapott értékek alapadatnak számítanak azonos módon altatott hússertések különféle cardiovascularis kísérleti beavatkozásai során.